

Menopausa precoce e salute vulvovaginale

Filippo Murina

Responsabile Servizio di Patologia Vulvare - U.O. di Ostetricia e Ginecologia
Ospedale V. Buzzi-ICP-Università di Milano

Introduzione

La **menopausa iatrogena** definisce una menopausa causata da un intervento medico:

- **chirurgico**: ovariectomia bilaterale, per condizioni benigne o maligne;
- **chemioterapico** o **radioterapico**.

In entrambe le situazioni si assiste a una compromissione sostanziale nella produzione di **estrogeni**, mentre la quota di **androgeni** può essere anch'essa ridotta o abolita, in rapporto al grado di compromissione delle cellule ilari del Leydig cui compete la produzione androgenica ovarica.

Quando **la menopausa iatrogena è precoce**, evenienza di frequente riscontro, **le probabilità di un impatto pesante sul trofismo vulvo-vaginale sono elevate**.

Obiettivo del lavoro è rivedere concisamente le principali modificazioni della salute vulvovaginale dopo menopausa precoce

Salute vaginale in postmenopausa: percezione del problema

La salute vaginale delle donne europee in postmenopausa (di età compresa tra i 45 e i 59 anni) è stata studiata nell'ambito di un'intervista europea condotta su larga scala (su un campione di 4201 donne) allo scopo di indagare le opinioni, le attitudini e le percezioni delle donne in età climaterica sulla menopausa in generale e sulle terapie della sintomatologia menopausale (Genazzani et al 2006). Dallo studio è emerso che le donne europee devono essere informate ed educate meglio sulle implicazioni dell'atrofia vaginale per la loro qualità di vita.

Da un altro studio nord-americano risulta che, nonostante la straordinaria prevalenza e diversificazione dei sintomi associati all'atrofia urogenitale, soltanto:

- il 25% circa delle donne che ne soffre **comunica spontaneamente questi problemi al proprio medico curante**;
- il 70% riporta che **solo raramente il medico rivolge loro domande su problemi come la secchezza vaginale**.

Tutto ciò è ovviamente amplificato in caso di menopausa iatrogena, sovente a repentina insorgenza (Simon et al 2007).

Sindrome genitourinaria della menopausa

La sindrome genitourinaria della menopausa (Genitourinary Syn-

drome of Menopause, GSM) è definita come un **insieme di segni e sintomi associati alla riduzione degli estrogeni circolanti che determinano cambiamenti a livello vaginale, vulvare, dell'uretra e della vescica** (Portman et al 2014).

La sindrome include:

- **sintomi genitali**, quali la secchezza vaginale, il bruciore e l'irritazione;
- **sintomi della sfera sessuale**, come la mancanza di lubrificazione e la dispareunia;
- **sintomi urinari** di urgenza, disuria e infezioni ricorrenti delle vie urinarie.

Per GSM pertanto si intende **una nuova terminologia comprensiva sia dell'atrofia vulvovaginale sintomatica, che dei sintomi del basso tratto urinario.**

I **livelli circolanti di estradiolo** nella donna in premenopausa variano tra i 40 e i 400 pg/ml, e si riducono a meno di 20 pg/ml dopo la menopausa. L'elevata concentrazione dei recettori per gli estrogeni a livello vaginale, del vestibolo e del trigono vescicale regolano la maturazione e la proliferazione cellulare (Archer 2010).

Menopausa: cambiamenti anatomici urogenitali

I **cambiamenti anatomici** in menopausa includono l'**aumento turnover del collagene, la riduzione dell'elastina, l'aumento del tessuto connettivo e la riduzione del flusso sanguigno a livello vaginale**, con conseguente assottigliamento dell'epitelio.

Il **collagene di tipo III** è quello **quantitativamente più rappresentato** ed è responsabile delle **capacità di flessibilità e distensione**; mentre il **collagene di tipo I** riveste più spiccate **proprietà di robustezza**. La quota di collagene si riduce con l'aumentare dell'età e con la riduzione del tasso estrogenico.

In particolare si assiste alla **variazione del rapporto tra collagene di tipo I/ collagene di tipo III a discapito di quest'ultimo.**

Le piccole labbra si assottigliano e si riducono di volume, l'introito vaginale si costringe e le caruncole imenali scompaiono e perdono di elasticità, la lubrificazione vaginale diminuisce con conseguente dispareunia.

Il **meato uretrale** appare **prominente rispetto all'introito vaginale ed è vulnerabile ai traumi e alle infezioni.**

Inoltre, la riduzione degli estrogeni circolanti sembra determinare un **incremento nella densità di innervazione sensoriale della vagina**. In particolare a livello vestibolare, la fitta rete di terminazioni nervose sensitive subisce un'accentuata capacità nocicettiva, non più contrastata dall'effetto di protezione degli estrogeni, configurando una condizione di **vestibolodinia secondaria ad atrofia** (Griebling et al 2012).

La normale acidità di una vagina estrogenizzata è usualmente compresa tra valori di acidità (pH) moderatamente bassi (sono da ritenersi come valori normali del pH quelli tra 3,5 e 5,0, che favoriscono la flora lattobacillare).

Quando le concentrazioni di estrogeni si riducono significativamente **il valore del pH aumenta passando a valori tra 6,0 e 8,0**, quindi più ba-

sici, che favoriscono il proliferare di microrganismi patogeni, come funghi e batteri. Questo pH più basico è responsabile anche della presenza di **leucorrea maleodorante**.

Gli estrogeni promuovono inoltre la formazione del **glicogeno** nell'epitelio squamoso. I **lattobacilli di Döderlein**, parte della normale flora vaginale, dipendono dal glicogeno come fonte di energia e **convertono il glicogeno in acido lattico**, mantenendo il pH vaginale acido, fondamentale strumento di difesa dalle infezioni.

L'**assottigliamento dell'epitelio vaginale** determina una riduzione del numero di cellule superficiali glicogenate, con una conseguente **alcalinizzazione dell'ambiente vaginale e un aumentato rischio di infezioni urinarie e vaginali**. Infatti, il pH vaginale nelle donne in premenopausa è < 4.5, mentre in menopausa il pH vaginale aumenta fino a > 6.

Menopausa precoce e modificazioni urogenitali

Tutte le modificazioni sopra descritte sono **anticipate, accelerate e amplificate nelle donne con menopausa iatrogena ad insorgenza precoce**.

Fenomeni di adattamento e gradualità sono limitati dal **rapido decremento dei livelli ormonali**.

La **dispareunia** è tra le **principali conseguenze dell'ipoestrogenismo**. Un distretto che merita particolare attenzione è quello **vestibolare**. Qui la concentrazione di terminazioni nervose nocicettive è particolarmente elevata, e le alterazioni trofiche appaiono sovente più evidenti (Ting 2002).

Se ne deduce che **l'area vestibolare è elemento critico nel trattamento della dispareunia post-menopausale**. Inoltre, ruolo rilevante viene svolto dai livelli di progesterone.

I tassi di **progesterone** a livello vestibolare **correlano con lo sprouting** e la **stimolazione delle fibre nervose nocicettive** (Zhaohui et al 2014).

Principi di terapia

La **terapia dei disturbi vulvo-vaginali** in caso di menopausa iatrogena deve essere finalizzata a tre obiettivi fondamentali:

- ripristino del **trofismo**;
- riduzione dell'amplificata **nocezione vestibolare**;
- ripristino di un **equilibrio lattobacillare vaginale**.

I **lubrificanti** e i **trattamenti non-ormonali** per l'atrofia vaginale consistono soprattutto in una combinazione di agenti protettivi solubili in una base acquosa e di sostanze non ormonali che hanno un'azione di stimolazione sull'epitelio vaginale. I lubrificanti sono utilizzati soprattutto per dare sollievo alla secchezza vaginale durante il rapporto sessuale e dunque non rappresentano una soluzione a lungo termine.

Le **sostanze idratanti** sono **polimeri complessi** che si comportano come dei **bioadesivi** che aderiscono alle cellule epiteliali della parete vaginale e alle mucine trattenendo acqua, e sono **normalmente eliminate dal turnover cellulare dell'epitelio**.

Alcuni dati suggeriscono che gli agenti idratanti e alcune altre sostanze possono avere un effetto duraturo se il loro utilizzo è costante. In ogni modo, dagli studi controllati pubblicati fino ad ora risulta che **l'efficacia sui sintomi vaginali è più bassa rispetto a quella della terapia topica estrogenica.**

Le **opzioni terapeutiche non ormonali** sono indicate soprattutto nelle donne che desiderano **evitare l'assunzione di terapia ormonale o in donne ad alto rischio con storia di patologie maligne sensibili agli ormoni**, come il tumore della mammella o il tumore dell'endometrio.

Principale presidio **per agire sul trofismo e sulla nocicezione vestibolare** è il ricorso a **una sostituzione di tipo estrogenico** (NAMS 2013). Interessanti evidenze hanno dimostrato come una corretta terapia ormonale sostitutiva sistemica **può essere insufficiente nel ridurre la dispareunia fino al 25% dei casi.** Pertanto l'uso di **preparati topici vaginali** è sovente necessario.

Esistono diverse formulazioni di **estrogeni vaginali** (ovuli, crema, gel), che possono essere impiegati a differenti dosi; tuttavia con le dosi convenzionali si ha un assorbimento sistemico degli estrogeni. Inoltre, **la vagina atrofica tende ad aumentare l'assorbimento degli estrogeni vaginali.**

Tutte le preparazioni estrogeniche locali sono efficaci ed è la preferenza della paziente che in genere determina il tipo di trattamento utilizzato. Tuttavia, non tutti gli estrogeni hanno le stesse proprietà farmacologiche: il più potente estrogeno naturale è l'estradiolo, seguito dall'estrone e dall'estriolo.

L'estradiolo e l'estrone possono essere reversibilmente metabolizzati l'uno con l'altro, mentre **l'estriolo è un prodotto finale del metabolismo estrogenico.**

Un nuovo **gel vaginale** contenente 0.005% di estriolo somministrato quotidianamente a **50 mcg per applicazione** ha mostrato un profilo di sicurezza molto favorevole e una buona efficacia, con livelli plasmatici estremamente bassi dopo 21 giorni di somministrazione (Nieto et al 2011).

La somministrazione mediante un **gel altamente idratante**, con caratteristiche semisolide e con **alta adesività** consente di avere una buona efficacia con dosi dieci volte inferiori a quelle normalmente impiegate. I sistemi mucoadesivi infatti permettono un maggior tempo di permanenza in situ, riducendo il numero di applicazioni e potenziando la biodisponibilità del farmaco. E' ipotizzabile, inoltre, **l'uso del gel estrogenico solo a livello vestibolare**, zona dove il **binomio iperalgesia e ipotrofia trova maggiore amplificazione.**

Il ripristino dell'**equilibrio lattobacillare** può essere ottenuto con **probiotici a lento rilascio**, dimostratisi molto utili nel ricreare un **biofilm vaginale protettivo** anche in pazienti particolarmente difficili, come quelle affette da candidosi ricorrente (Murina et al 2014).

Criticità si presentano riguardo il trattamento di donne con menopausa iatrogena per neoplasie ormono-sensibili. E' effettivamente rischioso l'uso di basse quote di estrogeni solo a livello vestibolare? Le risposte sono ancora contrastanti, e la discussione è aperta.

Conclusioni

La menopausa iatrogena ad insorgenza precoce anticipa, accelera e amplifica le alterazioni genitourinarie causate dalla perdita degli ormoni sessuali, causando la **sindrome genitourinaria della menopausa**.

La terapia è estrogenica, quando non controindicato: il tipo di estrogeno viene scelto valutando sia l'indicazione medica sia le preferenze della donna. Di particolare interesse è un gel vaginale a base di estriolo che consente di somministrare quantità locali molto basse (50 mcg di estriolo), con minimo assorbimento dopo le prime due settimane di terapia. Ulteriori opzioni includono probiotici, lubrificanti, acido ialuronico.

Argomenti in approfondimento riguardano l'applicazione di nuove tecniche quali il **laser frazionato** e l'**infiltrazione di acido ialuronico**. I dati sono promettenti, ma ancora non esistono schemi standardizzati e ben definiti.

Bibliografia

- Archer DF. Efficacy and tolerability of local estrogen therapy for urogenital atrophy. *Menopause* 2010;17(1):194-203
- Genazzani AR, Schneider HPG, Panay N, Nijland EA. The European Menopause Survey 2005: Women's perceptions on the menopause and postmenopause hormone therapy. *Gynecol Endocrinol* 2006;22:369-75.
- Griebing TL, Liao Z, Smith PG. Systemic and topical hormone therapies reduce vaginal innervation density in postmenopausal women. *Menopause* 2012;19(6):630-5
- Murina F., Graziottin a., Vicariotto F., De Seta F. Can Lactobacillus fermentum LF10 and Lactobacillus acidophilus LA02 in a Slow-release Vaginal Product be Useful for Prevention of Recurrent Vulvovaginal Candidiasis? A Clinical Study. *J Clin Gastroenterol* 2014;48:S102-S105
- Nieto C, Delgado J, Este'vez J, Usandizaga R, De la Calle M, Castellanos E. Comparative pharmacokinetics and preliminary efficacy of two topical vaginal formulations of estriol (0.005% estriol vaginal gel, and 0.002% estriol vaginal gel) vs. the marketed reference product (Ovestinon, estriol vaginal cream 0.1%) in post-menopausal healthy volunteers. *Climacteric* 2011;14:66
- Portman DJ, Gass MLS. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and The North American Menopause Society. *Climacteric* 2014;17:557-563
- Simon JA, Komi J. Vulvovaginal atrophy negatively impacts sexual function, psychosocial well-being, and partner relationships. Poster presented at North American Menopause Association Annual Meeting; October 3-6, 2007, Dallas, Texas
- The North American Menopause Society (NAMS). Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2013; 20 (9): 888-902
- Ting AY, Blacklock AD, Smith PG. Estrogen regulates vaginal sensory and autonomic nerve density in the rat. *Biol Reprod.* 2004 Oct;71(4):1397-404
- Zhaohui Liao, Peter G. Smith. Persistent genital hyperinnervation following progesterone administration to adolescent female rats. *BOR Papers in Press.* October 30, 2014

PROGRAMMA

- 08.00 - 08.45** Registrazione dei partecipanti
- 08.45 - 09.00** **Introduzione e obiettivi del corso**
Alessandra Graziottin (Milano)
Anna Maria Paoletti (Cagliari)
- 09.00 - 09.30** **Lettura inaugurale**
La menopausa precoce nell'adolescente
Vincenzina Bruni (Firenze)
- 09.30 - 11.00** **SIMPOSIO:**
MENOPAUSA PRECOCE, ORMONI SESSUALI E NEUROBIOLOGIA
Moderatori: Giovanni Biggio, Vincenzina Bruni, Mario Meroni
- 09.30 - 09.50** **Menopausa precoce iatrogena e comorbidità, sessuali e non**
Alessandra Graziottin (Milano)
- 09.50 - 10.10** **Steroidi sessuali e neurobiologia del cervello femminile**
Giovanni Biggio (Cagliari)
- 10.10 - 10.30** **Menopausa precoce, insonnia, ansia e depressione**
Claudio Mencacci (Milano)
- 10.30 - 11.00** **Discussione**
- 11.00 - 11.30** **Coffee break**
- 11.30 - 12.30** **SIMPOSIO:**
MENOPAUSA PRECOCE IATROGENA, SALUTE GENITALE E FERTILITÀ
Moderatori: Vincenzina Bruni, Anna Maria Paoletti, Eleonora Porcu
- 11.30 - 11.50** **Menopausa precoce e salute vulvovaginale**
Filippo Murina (Milano)
- 11.50 - 12.10** **Menopausa precoce e fertilità, dalla crioconservazione all'ovodonazione**
Eleonora Porcu (Bologna)
- 12.10 - 12.30** **Discussione**
- 12.30 - 13.45** **SIMPOSIO:**
MENOPAUSA PRECOCE, SALUTE OSTEOARTICOLARE E DOLORE
Moderatori: Marco Gambacciani, Maria Adele Giamberardino, Filippo Murina
- 12.30 - 12.50** **Sarcopenia: diagnosi e prospettive terapeutiche**
Anna Maria Paoletti (Cagliari)
- 12.50 - 13.10** **Menopausa precoce e artrosi aggressiva**
Alessandra Graziottin (Milano)
- 13.10 - 13.30** **Menopausa precoce, vitamina D, salute ossea, e non solo**
Marco Gambacciani (Pisa)
- 13.30 - 13.45** **Discussione**
- 13.45 - 14.30** **Lunch**

14.30 - 16.10

SIMPOSIO:

MENOPAUSA PRECOCE: LE VULNERABILITÀ EMERGENTI

Moderatori: Claudio Crescini, Alessandra Graziottin, Vincenzo Stanghellini

14.30 - 14.50

Ormoni sessuali e salute gastrointestinale: impatto della menopausa precoce

Vincenzo Stanghellini (Bologna)

14.50 - 15.10

Menopausa precoce e vulnerabilità al dolore: basi fisiopatologiche e implicazioni cliniche

Maria Adele Giamberardino (Chieti)

15.10 - 15.30

Menopausa precoce, rischio metabolico e salute cardiovascolare

Marco Gambacciani (Pisa)

15.30 - 15.50

Menopausa precoce e problematiche urologiche (D-mannosio)

Daniele Grassi (Modena)

15.50 - 16.10

Discussione

16.10 - 16.30

Coffee break

16.30 - 18.30

SIMPOSIO:

MENOPAUSA PRECOCE E TERAPIE, SOSTITUTIVE E NON, A LUNGO TERMINE

Moderatori: Franca Fruzzetti, Fabio Landoni, Tommaso Simoncini

16.30 - 16.50

Estroprogestinici verso ormoni bioidentici: quando, a chi e perché

Franca Fruzzetti (Pisa)

16.50 - 17.10

DHEA, testosterone: il ruolo degli androgeni dopo menopausa precoce

Tommaso Simoncini (Pisa)

17.10 - 17.30

Menopausa precoce: il ruolo della psicoterapia

Chiara Micheletti (Milano)

17.30 - 17.45

Acido ialuronico: implicazioni per la salute della donna

Claudio Gustavino (Genova)

17.45 - 18.00

Ruolo degli integratori in post menopausa precoce

Dania Gambini (Milano)

18.00 - 18.30

Discussione

18.30

Conclusioni e Valutazioni ECM

INDICE

La menopausa precoce nell'adolescente	pag. 05
Menopausa precoce iatrogena e comorbilità, sessuali e non	pag. 09
Steroidi e neurobiologia del cervello femminile	pag. 17
Menopausa precoce: ansia, depressione e disturbi del sonno	pag. 19
Menopausa precoce e salute vulvovaginale	pag. 23
Sarcopenia: diagnosi e prospettive terapeutiche	pag. 29
Menopausa precoce e artrosi aggressiva	pag. 37
Menopausa precoce: ruolo del calcio e della vitamina D nel metabolismo osseo	pag. 47
Ormoni sessuali e salute gastrointestinale: impatto della menopausa precoce	pag. 55
Menopausa precoce e vulnerabilità al dolore: basi fisiopatologiche e implicazioni cliniche	pag. 65
Menopausa precoce e rischio cardiovascolare	pag. 73
Menopausa precoce e problematiche urologiche: ruolo degli estrogeni e del D-mannosio	pag. 77
Estroprogestinici e ormoni bioidentici: quando, a chi e perché	pag. 85
DHEA e testosterone: ruolo degli ormoni maschili dopo menopausa precoce	pag. 87
Ruolo della psicoterapia nella menopausa precoce	pag. 93
Acido ialuronico: implicazioni per la salute della donna	pag. 101
Ruolo degli integratori in post menopausa precoce	pag. 107